

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**





DEUTSCHES  
PATENTAMT

21 Aktenzeichen: P 44 17 038.6  
22 Anmeldetag: 14. 5. 94  
43 Offenlegungstag: 16. 11. 95

DE 44 17 038 A 1

71 Anmelder:  
Weischer, Carl Heinrich, Dr., 53115 Bonn, DE

72 Erfinder:  
gleich Anmelder

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE 40 32 187 A1  
DE 38 17 623 A1  
EP 2 63 492

BAYER, Wolfgang;  
SCHMIDT, Karlheinz: Vitamine in Prävention und  
Therapie. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1991,  
S. 13-29;

54 Ester des Retinols (Vitamin A) und deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel und Kosmetika

57 Herstellung und Verwendung von Estern des Retinols (Vitamin A) mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren vom Typ der alpha-Liponsäure oder ihrer Derivate und die Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiinflammatorischer, geriatrischer, dermatologischer, zytoprotektiver, neuroprotektiver, antitumor, antidegenerativer Wirkung, die als Therapeutikum und als Kosmetikum eingesetzt werden, die sich insbesondere zur Prophylaxe bzw. Behandlung von Entzündungen, wie beispielsweise Entzündungen und anderen Erkrankungen der Haut und Anhangsgebilde wie beispielsweise Sonnenbrand, Kopfschuppen bei trockener und ölgiger Seborrhoe, impetiginisierter Ekzeme und Pyodermien der Kopfhaut, seborrhoisches Ekzem des Haarbodens, seborrhoisches Begleitsymptome der androgenetischen Alopezie und andere Hauterkrankungen wie beispielsweise Neurodermitis und Psoriasis, sowie Urtikaria und Haarbalgentzündungen eignen und, daß sie zur Therapie von entzündlichen Erkrankungen, Nachtblindheit, Nekrosen (allgemein), Intoxikationen, Entzündungen (allgemein) und zur Therapie von Tumorerkrankungen (zum Beispiel Bronchialkarzinomen), allergische Erkrankungen, Altersbeschwerden, Abnutzungserscheinungen im Alter und Vitamin-A-Mangelkrankungen und Begleiterkrankungen des Diabetes mellitus Typ I und II wie zum Beispiel Neuropathien eingesetzt werden.

DE 44 17 038 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 09. 95 508 046/359

12/31

## Beschreibung

Arzneimittel enthaltend als Wirkstoffkomponente den Ester von Retinol (Vitamin A) mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren vom Typ der alpha-Liponsäure nach Anspruch 1 und 2.

Beispiel: alpha-Liponsäure ist 1,2-Dithia-cyclopentan-3-valeriansäure

Die reduzierte und die oxidierte Form der alpha-Liponsäure sind ein physiologisch wichtiges intramolekulares Redoxsystem, das mit zahlreichen im Organismus entstehenden oder auch exogenen Oxidanzien reagiert (siehe auch W. Bayer und Kh. Schmidt in: Vitamine in Prävention und Therapie, Hippokrates Verlag, 1991, S. 267 ff). Sie wirkt in vielen enzymatischen Reaktionen als Coenzym, stellt einen Wachstumsfaktor für manche Bakterien und Protozoen dar und wird bei Knollenblätterpilzvergiftungen eingesetzt. Das alpha-Liponsäure-Racemat weist eine schwache antiphlogistische, antinociceptive (analgetische) sowie zytoprotektive, neuroprotektive, antiallergische und antitumor Wirkung auf (siehe auch DE 40 35 442 A1).

Die R- und S-Enantiomeren der alpha-Liponsäure weisen antiphlogistische, analgetische und zytoprotektive Eigenschaften auf (siehe auch DE 40 35 442 A1).

Die neuroprotektive Wirkung der alpha-Liponsäure zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie ist beschrieben von I. Cicmir et al. und B. Reschke et al. in: "Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnis zur Thioctsäure", Borbe/Ulrich (Hrsg.), pmi-Verlag 1989, Seiten 311—316 bzw. 318—334. Die Inhibition des UVB-Erythems (Entzündung der Haut) am Menschen durch die Dihydroliponsäure ist beschrieben von J. Fuchs et al. in: "Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnis zur Thioctsäure", Borbe/Ulrich (Hrsg.), pmi-Verlag 1989, Seiten 299—303.

Die protektive Wirkung der Thioctsäure gegenüber lösungsmittelinduzierter Polyneuropathie ist beschrieben von H. Altenkirch et al. in: "Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnis zur Thioctsäure", Borbe/Ulrich (Hrsg.), pmi-Verlag 1989, Seiten 261—278.

Die protektive Wirkung der Thioctsäure in Cadmium-exponierten Hepatozyten ist beschrieben von L. Müller in: "Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnis zur Thioctsäure", Borbe/Ulrich (Hrsg.), pmi-Verlag 1989, Seiten 207—222.

Eine positive Wirkung der Thioctsäure unter Zellkulturbedingungen auf das Neuritenwachstum von Neuroblastomazellen kann für den Einsatz der Thioctsäure in der Geriatrie sprechen und ist beschrieben von W. Dimpfel et al. in: "Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnis zur Thioctsäure", Borbe/Ulrich (Hrsg.), pmi-Verlag 1989, Seiten 165—175.

Der Metabolismus der alpha-Liponsäure bei verschiedenen Hauterkrankungen wie beispielsweise Psoriasis und Dermatitis wurde beispielsweise von TAKENOUCHI et al.: The Journal of Vitaminology 8, 99—114 (1962) beschrieben. Eine Verbesserung der Glukoseutilisation am isolierten Rattendiaphragma an der Ratte durch alpha-Liponsäure wurde von HAUGAARD et al.: Biochim. Biophys. Acta, 222, 583—586 (1970) beschrieben.

Es ist bekannt, daß die enterale Resorption von alpha-Liponsäure bei Diabetikern etwa zwischen 37% bis weniger als 5% beträgt.

## Die Wirkstoffkomponente Retinol (Vitamin A) im Ester

Die Wirkstoffkomponente Retinol im Ester wird in: W. Bayer und KH. Schmidt "Vitamine in Prävention und Therapie", Hippokrates Verlag, 1991, S. 13—27 beschrieben und besitzt eine essentielle Wirkung für das Wachstum, für die Knochenbildung, die normale Funktion der Fortpflanzungsorgane und der Augen und vor allem für die Struktur und Funktion von Schleimhautepithelien. Ein Vitamin A-Mangel führt demzufolge zu einem verzögerten Wachstum, zu Knochendeformationen, Degenerationen der reproduktiven Organe, Nachtblindheit und zu schweren Störungen von Epithelgeweben. Neben dem Auge sind besonders die Epithelien des Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts betroffen. Möglicherweise stimuliert Vitamin A auch das Immunsystem. Epidemiologische Studien legen den Schluß nahe, daß bei Personen mit hohem Konsum an Carotinoiden und Vitamin A die Tumorfrequenz (meist Lungen- und Gastrointestinalkrebs) geringer ist. Nach JAVOR et al. (Int J Tissue React (Switzerland) 1986, 8(1) p35—40) zeigte Vitamin A im Modell der durch Acetylsalicylsäure ausgelöste Magenschleimhautschädigung einen protektiven Effekt, was auf die Scavengerfunktion von Vitamin A zurückgeführt wurde.

## Aufgabe der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung von verbesserten Arzneimitteln und/oder Kosmetika sowie Verfahren zur Herstellung derselben mit antiinflammatorischer, geriatrischer, dermatologischer, zytoprotektiver, antitumor, neuroprotektiver, detoxifizierender, antidegenerativer Wirkung, die eine verbesserte Resorption und eine synergistische Wirkung gegenüber dem Retinol bzw. einer Schwefelenthaltenden Carbonsäure nach Anspruch 1 und 2 wie beispielsweise der alpha-Liponsäure, alleine verabreicht, aufweist. Beispielsweise soll durch Verabreichung von einer Substanz d. h. dem Ester des Anspruchs 1 und 2 an Patienten, die zum Beispiel alpha-Liponsäure und Vitamin A benötigen, die Therapie durch Gabe einer einzigen galenischen Formulierung erleichtert werden.

Es wurde überraschend gefunden, daß der Ester des Retinols verestert mit einer schwefelenthaltenden Carbonsäure nach Anspruch 1 und 2 wie zum Beispiel alpha-Liponsäure im Gegensatz zu Retinol oder alpha-Liponsäure oder ihrer Derivate alleine, überraschend besser resorbierbar sowie besser d. h. synergistisch antiinflammatorisch, dermatologisch, zytoprotektiv, neuroprotektiv, detoxifizierend und antidegenerativ ist und eine

verbesserte antitumor Wirkung aufweist.

#### Herstellung des Esters

Als Verfahren zur Synthese des Esters des Retinol (Vitamin A) mit einer Schwefelenthaltenden Carbonsäure nach Anspruch 1 und 2 wie zum Beispiel alpha-Liponsäure lassen sich folgende Methoden nennen: Verwendung von aktiven Carbonsäure-Derivaten wie Säurechloride oder Säureanhydride oder die Verwendung als Aktivator N-Hydroxysuccinimid oder Paranitrophenol o. dgl.; auch ist die Methode, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zu verwenden geeignet oder beispielsweise die entsprechenden Methoden zur Herstellung eines Esters enthaltenden Carbonsäuren wie beschrieben in: Jerry March in: "Advanced organic chemistry, 4. Auflage, Verlag John Wiley & Sons, 1992, S. 395—396" oder in der Patentschrift JP—3-193778.

#### Herstellungsbeispiel

Beispielsweise kann man nach der Methode beschrieben: Jerry March in: "Advanced Organic Chemistry, 4. Auflage, Verlag John Wiley & Sons, 1992, S. 395—396", den Ester des Retinol verestert mit einer Schwefelenthaltenden Carbonsäure nach Anspruch 1 und 2 wie zum Beispiel alpha-Liponsäure durch folgende Methode gewinnen:

Man löst beispielsweise Retinol und alpha-Liponsäure, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (und) 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in einer Lösung mit beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Chloroform (oder) 1,2-Dichloräthan und rührt bei Raumtemperatur über 6—12 Stunden (über Nacht). Anschließend filtriert man den gebildeten Dicyclohexylharnstoff durch Säulenchromatographie o. dgl. ab, um den Ester zu reinigen. Auf 1 Mol Retinol kommen 1 Mol DCC und 1 Mol alpha-Liponsäure.

#### Ausführung des Herstellungsbeispiels

Beispielsweise werden 286,46 mg Retinol, 206 mg alpha-Liponsäure, 206 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 15 mg 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in 20 ml Dichloräthan gelöst. Anschließend wird die Lösung über 6—12 Stunden (über Nacht) bei Zimmertemperatur gerührt. Danach wird der gebildete Dicyclohexylharnstoff entfernt. Die Lösung wird nunmehr unter vermindertem Druck destilliert und der Rückstand in etwa 50 ml Äther gelöst. Nach einer Wäsche in einer 10%igen Salzsäurelösung, einer gesättigten wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung sowie einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach der destillativen Entfernung des Lösungsmittels wird durch anschließendes Reinigen mit Hilfe der Silikagel-Säulenchromatographie der Ester enthaltend Retinol verestert mit alpha-Liponsäure gewonnen.

Die Herstellung des Esters des Retinol (Vitamin A) verestert mit den Derivaten alpha-Liponsäure nach Anspruch 1 und 2 oder deren Salze erfolgt in bekannter Weise, beziehungsweise analog hierzu.

#### Befunde des Esters in verschiedenen Testmodellen

Die Ester als Wirkstoff von Arzneimitteln und/oder Kosmetika nach Anspruch 1 und 2 zeigen an folgenden Untersuchungsmodellen eine gute antiinflammatorische, dermatologische, neuroprotektive, zytoprotektive, zellproliferationshemmende, detoxifizierende, antidegenerative und antitumor Wirkung sowie eine verbesserte Resorption gegenüber dem Retinol (Vitamin A) bzw. der alpha-Liponsäure oder ihrer Derivate alleine:

##### 1) UV-Erythem

Die Durchführung der Versuche erfolgt in Anlehnung an die Methode von WINDER et al., Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie Bd 166, S261, (1958).

##### 2) Carragenninödem an der Ratte

In Anlehnung und Modifikation der Methode von MÖRSDORF et al., Arch. int. Pharmacodyn. 192, 111—127, (1971).

##### 3) Zytotoxizitätsmodell an isolierten Zellen in vitro

Prüfung auf akute Zelltoxizität an Mausfibroblasten L 929 o. Hepatozyten nach: LINDL et al. in: Zell und Gewebekultur, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 2. Aufl., Seite 164—169, (1989)

##### 4) Zytotoxizitätsmodell an isolierten Zellen in vitro

in Anlehnung an die Methode von: HOH, A., MAIER, K. und DREHER, R.M.: Multilayered keratinocyte culture used for in vitro toxicology. Molecular Toxicology 1, 537—546, (1987)

##### 5) Prüfung auf akute Zelltoxizität an Hefezellen in vitro nach:

in Anlehnung an die Methode von KOCH, HP: Pharmazie, 47, 531—537 (1992) sowie KOCH et al.: Methods Find Exp Clin Pharmacol 15, 141—152 (1993).

##### 6) Prüfung auf verbesserte Magenverträglichkeit (zytoprotektive Wirkung) im Ulkus-Modell an der Ratte

in Anlehnung an die Methode von JAHN und ADRIAN (Arzneimittelforschung Vol. 19, (1969) S. 36—52) und die Auswertemethode nach MÜNCHOW (Arzneimittelforschung Vol. 4, S. 341—344, (1954).

##### 7) Die Ester enthaltend mindestens einen Wirkstoff des Anspruchs 1 und 2 zeigen an folgenden Untersuchungsmodellen eine gute wachstumshemmende Wirkung:

Prüfung auf wachstumshemmende Eigenschaften einer Substanz mit Hilfe von Maus-Fibroblasten (L929) bzw. Humanfibroblasten (MRC9) nach: LINDL et al. in: Zell und Gewebekultur, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 2. Aufl., Seite 162—164, (1989)

##### 8) Die Ester als Wirkstoff von Arzneimitteln und/oder Kosmetika nach Anspruch 1 und 2 zeigen in

folgendem Untersuchungsmodell an Makrophagen eine gute phagozytosehemmende Wirkung:

Prüfung der Phagozytose — Aktivität von Makrophagen, nach G. ROSSI, in: Zellkultur-Methoden, Berlin 7.—9. Okt. 1987, Hrsg. H.R. Maurer, Inst. für Pharmazie der freien Universität Berlin, 29. Sept. 1987, Seite 163

9) Die Ester als Wirkstoff von Arzneimitteln und/oder Kosmetika nach Anspruch 1 und 2 zeigen in folgendem Untersuchungsmodell: Resorptionsmodell zum Nachweis der verbesserten Resorption, eine verbesserte Resorption.

Vergleichende Prüfung in Anlehnung an die Methode von FÜRST, W. NEUBERT, R., STÜTZ, B., BUCHMANN, B. und REPPLE, L.: Möglichkeiten zur in vitro Beurteilung der Bioverfügbarkeit. 3. Mitteilung: Funktionsweise eines neu konstruierten Resorptionsmodells und damit erhaltene Ergebnisse. Pharmazie, 37, 571—577 (1982).

10) Prüfung auf antitumor Wirkung in vitro

Vergleichende Prüfung in Anlehnung an die Methode von:

MONKS, A. et al.: Feasibility of high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. Journal of the National Cancer Institute, 83, No. 11, 757—766 (1991).

11) Intestinale Resorption in Anlehnung an die Methode von SCHANKER et al. (1958) J. Pharmacol. exp. Ther. 123 (1958) 81—88; SCHANKER: J. Pharmacol. exp. Ther. 126 (1959) 283—290

12) Epidermiszellen in vitro Modell zur histologischen Prüfung auf dermale Verträglichkeit und zytoprotektive Wirkung in Anlehnung an die Methode von: HOH et al.: Molecular Toxicology 1, 537—546 (1987)

13) Chorionallantoismembran-Test zur Prüfung auf Verträglichkeit in Anlehnung an die Methode von: SPIELMANN, H. et al.: Toxicology in vitro 5/6, Vol. 5, 539—542 (1991)

14) Isoliertes Axon (beispielsweise vom Frosch) in vitro

Vergleichende Prüfung auf Beeinflussung des Aktionspotentials durch die Wirkstoffe der Ansprüche 1 und 2

15) Untersuchungen an insulinresistenten Ratten

16) Glukoseutilisation am isolierten Rattendiaphragma an der Ratte in Anlehnung an die Methode von HAUGAARD et al.: Biochim. Biophys. Acta, 222, 583—586 (1970)

17) Streptozotocin-Modell mit Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeit an Ratten zur Prüfung auf Neuroprotektion in Anlehnung an die Methode beschrieben in DE 41 25 116 A1

#### Pharmazeutische Zubereitungen

Die pharmazeutischen Zubereitungen der Ester als Wirkstoff von Arzneimitteln und/oder Kosmetika nach Anspruchs 1 und 2 d. h. zum Beispiel alpha-Liponsäure verestert mit Retinol (Vitamin A) enthalten im allgemeinen zwischen 0,1 mg bis 100 mg vorzugsweise 1 bis 80 mg insbesondere 2 bis 30 mg als Einzeldosis. Die Wirkstoffe sollen aus den Zubereitungen langsam abgegeben werden. Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen, Salben, Gele, Aerosole, Cremes, Puder, Pulver, Pflaster oder in flüssiger Form zum Beispiel in Lösungen, Lotionen, Haarshampoos und Haarspülungen erfolgen.

Als flüssige Anwendungsformen kommen zum Beispiel in Frage: alkoholische beziehungsweise wäßrige Lösungen sowie Suspensionen und Emulsionen. Bevorzugte Anwendungsformen sind zum Beispiel Kapseln oder Pflaster die zwischen 1 mg und 100 mg, vorzugsweise 1—80 mg, insbesondere 2—30 mg oder Lösungen, die zwischen 0,1 mg/ml bis 100 mg/ml, vorzugsweise 0,5—80 mg/ml, insbesondere 1—30 mg/ml Flüssigkeit aktive Substanzen enthalten.

Tabelle 1

Beispiel für die oralen und topischen Dosen des Esters des Retinol mit alpha-Liponsäure für die dermale und neuroprotektive Therapie beim Menschen

Substanz des An- spruchs 1 u.2		Einzeldosis des Esters	Tag s- dosis d s Esters	Applika- tions- häufig- keit
Retinol verestert mit alpha- Lipon- säure		1 -27 mg oral	1 - 80 mg oral	1 - 3
Retinol verestert mit alpha- Lipon- säure		0,5 - 27 mg  topisch	0.5 - 80 mg  topisch	1 - 3

Die Einzeldosis des Esters enthaltend die Wirkstoffe des Anspruchs 1 und 2 kann beispielsweise liegen:

a) bei oraler Arzneiform zwischen 1 mg—100 mg, vorzugsweise 1—80 mg, insbesondere 2 mg—30 mg.

Für die Behandlung können zum Beispiel 3 mal täglich 1 Kapsel mit einem Gehalt von 2 mg bis 30 mg wirksamer Substanz des Esters enthaltend einen Wirkstoff des Anspruchs 1 und 2 empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis der Wirksubstanzen des Anspruchs 1 und 2 beispielsweise 10 mg; die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll 100 mg nicht überschreiten.

Die Einzeldosierung der Ester der Ansprüche 1 und 2 kann beispielsweise liegen:

a) bei topischen Arzneiformen oder Kosmetika im allgemeinen zwischen 0,5 mg—80 mg, vorzugsweise 0,5—30 mg, insbesondere 1—10 mg.

Im allgemeinen ist eine Verabreichung von 1—4mal, vorzugsweise 1—3mal, insbesondere 1- bis 2mal täglich, bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen/Erzeugnisse können vorzugsweise auch zusätzliche Vitamine wie beispielsweise Vitamin C, Pantothensäure und/oder Folsäure enthalten.

Als Indikation kommen beispielsweise in Betracht:

zur Prophylaxe und Behandlung von Entzündungen, wie beispielsweise Entzündungen und anderen Erkrankungen der Haut und Anhangsgebilde wie beispielsweise Sonnenbrand, Kopfschuppen bei trockener und öligem Seborrhoe, impetignisierter Ekzeme und Pyodermien der Kopfhaut, seborrhoisches Ekzem des Haarbodens und andere Hauterkrankungen wie beispielsweise Neurodermitis und Psoriasis sowie Urtikaria und zur Therapie von entzündlichen Erkrankungen, Nekrosen (allgemein), Intoxikationen, Nachtblindheit, Entzündungen (allgemein) und zur Therapie von Tumorerkrankungen (zum Beispiel Bronchialkarzinomen), allergische Erkrankungen, Altersbeschwerden, Abnutzungserscheinungen im Alter und Vitamin-A-Mangelkrankungen und Begleiterkrankungen des Diabetes mellitus Typ I und II wie zum Beispiel Neuropathien.

Die oralen Tageseinzeldosen der erfindungsgemäßen Darreichungsformen der Ester für die antiphlogistische, zytoprotektive, antidegenerative, dermatologische, antineuralgische, neuroprotektive, detoxifizierende und antitumor Wirkung bestehen zum Beispiel aus 1 bis 100 mg vorzugsweise 1 bis 80 mg insbesondere 2 bis 30 mg Wirkstoff.

Die maximale orale Tagesdosis für die Behandlung von Entzündungszuständen soll für die Ester 100 mg nicht überschreiten.

Beispielsweise können im allgemeinen die Tagesdosen in Form einer einmaligen Verabreichung der gesamten Menge oder in Form von 1 bis 4, vorzugsweise 1—3, insbesondere 1—2, Teildosen pro Tag eingesetzt werden.

Die Arzneimittel, die die Wirkstoffe des Anspruchs 1 und 2 enthalten, können zum Beispiel in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen oder Dragees, Zäpfchen, Granulaten, Aerosole, Puder, Pulver, Pellets, Pflaster, Cremes, Salben, Lotionen, Gele, Haarshampoos, Lösungen oder Emulsionen formuliert werden, wobei die Wirkstoffe jeweils gegebenenfalls mit entsprechenden Hilfs- und Trägerstoffen kombiniert werden.

Die Dosierungseinheit der Arzneimittel oder einem therapeutisch verwendbaren Salz derselben kann beispielsweise enthalten:

a) bei oralen Arzneiformen:

1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 80 mg, insbesondere 2 bis 30 mg des Esters enthaltenden Wirkstoffe des Anspruchs 1 und 2. Die Dosen können beispielsweise 1- bis 4mal, vorzugsweise 1- bis 3mal, insbesondere

1—2mal täglich verabreicht werden. Jedoch soll eine orale Gesamtdosis nicht 100 mg für die Behandlung von Entzündungs- oder Hauterkrankungen nicht überschritten werden.

b) bei Arzneiformen zur Applikation auf die Haut und Schleimhäute (zum Beispiel als Lösungen, Lotionen, Emulsionen, Salben, Pflaster und so weiter):

0,5 bis 80 mg, vorzugsweise 0,5 bis 30 mg, insbesondere 1 bis 10 mg. Diese Dosen können beispielsweise 1—4-, vorzugsweise 1- bis 3mal, insbesondere 1- bis 2mal täglich verabreicht werden.

Falls Lösungen verwendet werden, werden die Ester enthaltend Retinol verestert mit alpha-Liponsäure oder verestert mit alpha-Liponsäure und die in der Lösung oder Mischung enthaltenen Vitamine beispielsweise in Form eines Salzes eingesetzt.

Selbstverständlich können auch galenische Zubereitungen hergestellt werden, welche die oben angegebenen Dosierungseinheiten 2- bis beispielsweise 3mal enthalten.

Die Herstellung der Arzneimittel und/oder Kosmetika enthaltend als Wirkstoff die Ester des Retinols (Vitamin A) mit den schwefelenthaltenden Carbonsäuren nach Anspruchs 1 und 2 zum Beispiel der alpha-Liponsäure, erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können. Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche Stoffe in Frage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2 (1961), Seite 72 ff., Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg (1989).

Im übrigen wird auf das folgende Standardwerk verwiesen: Sucker, Fuchs, Speiser, Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag Stuttgart, 1978. Die Applikation der Ester des Retinols (Vitamin A) zum Beispiel mit der alpha-Liponsäure, beziehungsweise der Arzneimittel kann auf die Haut oder Schleimhaut oder in das Körperinnere erfolgen, beispielsweise oral, enteral, pulmonal, nasal, lingual, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal, intracutan, subcutan und topisch.

Die pharmazeutischen Zubereitungen für die topische Anwendung können zum Beispiel fest, halbfest oder flüssig sein. Beispielsweise können die pharmazeutischen Zubereitungen Puder, Fett-Pasten, Salben, Cremes oder Schüttelmixturen sein, oder auch in Form von Salbenstiften oder Pflastern angewandt werden.

Für die Herstellung von Pudern können zum Beispiel als Trägerstoffe Zinkoxyd, Talcum, Calciumkarbonat, Zinkcarbonat, Diatomeenerde, Aluminiumoxyd, Aluminiumsilicat, Zinkstearat, Maisstärke, Zellosederivate wie Methylcellulose und Carboxymethylcellulose, Gelatine eingesetzt werden.

Als Trägerstoffe für die Herstellung von flüssigen pharmazeutischen Darreichungsformen wie beispielsweise Lösungen, Emulsionen oder Linimenten, eignen sich zum Beispiel alle natürlichen und synthetischen neutralen fetten Öle, pharmazeutische Emulgatoren, Wasser, wäßrigen Gele wie Polyacrylatgel, alle hautverträglichen Alkohole, Dimethylaminoethanol, Glycerin und andere Polyole. Als Trägerstoffe für die Herstellung von halbfesten, pharmazeutischen Zubereitungen wie zum Beispiel Salben, Cremes, Gelen oder Pasten können zum Beispiel Paraffinkohlenwasserstoffe, Vaseline, pflanzliche Öle und tierische Fette synthetische Glyceride, Wollwachspolymere, Wachse, flüssige Polyalkylsiloxane und pharmazeutisch verwendbare, viskositäts erhöhende Grundstoffe eingesetzt werden.

Trägerstoffe für hydrophobe Gele sind beispielsweise flüssiges Paraffin mit Zusatz von Polyethylen oder fette Öle, die durch Zusatz von kolloidalem Siliciumdioxid oder Aluminium- oder Zinkseifen geliefert werden.

Trägerstoffe für hydrophile Gele können sein: Wasser, Glycerin oder Propylenglykol, die mit geeigneten Quellstoffen, wie zum Beispiel Cellulosederivaten, Stärke, Tragant geliert werden.

Als weitere Hilfsstoffe kommen auch Stoffe in Frage, die den Zerfall bewirken (sogenannte Sprengmittel). Ebenfalls können bekannte Hüllstoffe verwendet werden.

Bei der Herstellung der Zubereitungen können bekannte und übliche Lösungsvermittler, beziehungsweise Emulgatoren, verwendet werden. Als Emulgatoren zur Herstellung von Emulsionen, Salben und Cremes kommen beispielsweise in Frage: Sorbitanester, Wollwachsalkohole, Fettalkohole, Monoglyceride, Natrium- oder Triethanolaminseifen, Polysorbate oder sulfatierte Fettalkohole.

Siehe auch Dr. H. P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" 1971, S. 191—195.

Darüber hinaus ist der Zusatz von Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Puffersubstanzen, Geschmacks- korrigentien, Süßmitteln, Farbstoffen, Antioxydantien und Komplexbildnern und dergleichen möglich.

Als Antioxydantien kommen beispielsweise Natriumsulfit, Natriumhydrogensulfit, Natriummetabisulfit, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, -myristat, -stearat, Gallussäure, Gallussäure-alkylester, Ubichinon, Flavonoide oder Isoflavonoide sowie Synergisten (Stoffe, die Schwermetalle durch Komplexbildung binden, beispielsweise Lecithin, Ascorbinsäure, Phosphorsäure, Ethyldiaminotetraessigsäure, Citrate, Tartrate) zur Anwendung.

Als Konservierungsmittel kommen beispielsweise Sorbinsäure, p-Hydroxybenzoesäureester (zum Beispiel Niederalkylester), Benzoesäure, Natriumbenzoat, Trichlorisobutylalkohol, Phenol, Kresol und Chlorhexidin in Betracht.

Kurze Beschreibung der in der Anmeldung besonders erwähnten pharmakologischen Testmethoden

#### a) UV-Erythem

Die Durchführung der Versuche erfolgt in Anlehnung an die Methode von WINDER et al., Archives Interna-



tionales de Pharmacodynamie et de Therapie Bd 166, S261 (1958). Die Bewertung des UV-Erythems unterschied 3 Schweregrade: deutlich abgegrenzte (1 Bewertungspunkt), nicht klar abgegrenzt (0,5 Bewertungspunkt) und fast überhaupt keine Rötung (0 Bewertungspunkt). Prüfsubstanzen bei denen die Summe (aus den Hautstellen) 2 und mehr Bewertungspunkte vergeben wurden, lag keine Inhibitorwirkung vor. Diejenigen Prüfsubstanzen mit 1,5 Bewertungspunkten und weniger wurden als antiphlogistisch beurteilt.

5

#### b) Carrageenin-Ödem an der Ratt

Die Untersuchung erfolgt am Carrageenin-Ödem der Rattenpfote in Anlehnung und Modifikation der Methode von MÖRSDORF et al. (Arch. int. Pharmacodyn. 192, 111—127 (1971)). Im Unterschied zur Methode von MÖRSDORF et al. werden die Rattenpfoten volumetrisch durch Wasserimmersion gemessen und nicht abgesetzt. Die antiphlogistische Wirkung wird zum Beispiel als Ödemhemmung in Prozent gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe angegeben. Es wird bei sämtlichen Versuchen die Testsubstanz oder Placebosubstanz oral appliziert. Die Substanzen werden 1 Stunde vor Auslösung der Entzündung oral verabreicht. Die ED50 ist die Dosis in mg/kg Körpergewicht, bei der rechnerisch eine 50%ige Hemmung des Pfotenödems vorliegt. Die Berechnung (ED50) erfolgt mittels linearer Regression.

10

15

#### c) Zytotoxizitätstest an Hepatozyten oder Mäusefibroblasten in vitro

In aufsteigenden Konzentrationen der Testsubstanz wird in Leberzellkulturen oder Mäusefibroblastenkulturen die Zytotoxizität mittels der Neutralrotfärbung nachgewiesen. Lebende Zellen färben sich rot an. Die Auswertung der Kontrollkultur, die keine Testsubstanz erhielt und die mit der Testsubstanz behandelten Leberzellkulturen erfolgt nach 24 Stunden. Es werden zwei Reaktionen gemessen: a) Der Entfärbungsindex und b) der Zellzerstörungsindex. Beide Reaktionen zusammen ergeben die Zellreaktion. Die Zellreaktion kann auch als Quotient aus Entfärbungsindex/ Zellzerstörungsindex angegeben werden. Die Reaktion der Zellen sind eine Funktion der Konzentration und der Zytotoxizität der in der Prüflösung befindlichen Wirkstoffe.

20

25

#### d) Magenukulusmodel an der Ratte

Der ulzerogene Effekt wird in Anlehnung und Modifikation der Methode von JAHN und ADRIAN (Arzneimittelforschung Vol. 19 (1969) S. 36—52 untersucht. Die Versuchstiere, männliche Albinoratten, erhalten peroral mit der Schlundsonde die Testsubstanzen verabreicht. 24 Stunden später werden die Tiere getötet und die Mägen nach der Methode von MÜNCHOW (Arzneimittelforschung Vol. 4, (1954) S. 341—344) auf ulzerogene Läsionen untersucht und ausgewertet. Die Größe der ulzerogenen Veränderungen wird entsprechend der Methode von von MÜNCHOW (Arzneimittelforschung Vol. 4, (1954) S. 341—344) klassifiziert. Es werden die prozentuale Hemmung des Ulkusindex durch die Testsubstanzen und zusätzlich die ID50 mittels linearer Regression berechnet.

30

35

#### e) IC50 an Hefezellen, in vitro Versuch zur Zytotoxizität

Die Versuche werden in Anlehnung an die Methode von KOCH, HP: Pharmazie, 47, 531—537 (1992) sowie KOCH et al.: Methods Find Exp Clin Pharmacol 15 (3), 141—152 (1993) durchgeführt. Es wird die IC50 mittels linearer Regression berechnet.

40

#### f) Chorionallantoismembran-Test am bebrüteten Hühnerei HET/CAM-Test In Anlehnung an die Methode von: SPIELMANN, H. et al.: Toxicology in vitro 5/6, Vol. 5, 539—542 (1991)

45

#### (In vitro-Ersatzmethode zur Prüfung auf Hautverträglichkeit)

Der Test wird an der Chorionallantoismembran am 9. Bruttag bevorzugt an Eiern der Rasse Lohmann's Selected White Leghorn durchgeführt. Die Eier werden am breiten Pol (Luftkammer) vorsichtig geöffnet und die Eihaut lationsfrei abpräpariert. Die vaskularisierte Chorionallantoismembran (CAM) dient als Testobjekt. Nach Applikation der Prüfsubstanzen wird das zeitliche Erscheinen von drei Reaktionstypen sekundenweise registriert. Als Reaktionen dienen das Eintreten von Blutungen, von Gefäßlysis und Eiweißkoagulationen (extra- oder intravasal). Aus den Reaktionszeiten wird bei der Reaktionsmethode ein Reizskore berechnet.

50

55

#### g) Streptozotocin — Modell mit Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeit an Ratten

Albino-Ratten werden die Insulin produzierenden Pankreaszellen geschädigt durch eine einmalige Gabe von Streptozotocin (50 mg/kg i.v.), was zu chronisch erhöhten Glukosespiegeln führt. Bei den so geschädigten diabetischen Ratten sind die Nervenleitgeschwindigkeiten deutlich reduziert (siehe auch DE 41 25 116 A1).

60

Die Testsubstanzen werden in einer prophylaktischen und therapeutischen Versuchsanordnung verabreicht, um die prophylaktische und therapeutische Dosiswirkungskurve zu ermitteln. Die Ergebnisse von nicht mit den Testsubstanzen behandelten Tieren und von diabetischen Kontrollratten, die keine Testsubstanzen erhielten, werden verglichen. Die Nervenleitgeschwindigkeitsergebnisse der Tiere in den Testsubstanzgruppen und der Kontrollgruppe werden statistisch untersucht.

65

## Pharmazeitische Beispiele

## Beispiel 1

## Haarshampoo

100 g Lösung enthält:

Ester der Ansprüche 1 und 2	1.0 g
Kaliumsalz eines Kondensationsproduktes aus Laurinsäure und Eiweißhydrolysaten	5.0 g
Palmkernfettsäuresarkosid des Methyltaurins	1.0 g
Palmkernfettsäuresarkosid des Triethanolamins	1.0 g
Natriumsalz eines Kondensationsproduktes aus Undecylensäure und Eiweißhydrolysaten	0.7 g
Hilfsstoffe:	
Farbe, Parfümöl oder Kamillenblütenextrakt, Konservierungsstoffe	

## Beispiel 2

Suppositorien mit 50 mg dem Ester enthaltend Retinol verestert mit alpha-Liponsäure

5 g Ascorbylpalmitat und 5 g Oxyne LM (Oxyne LM ist ein handelsüblicher Zusatzstoff für Fette und fetthaltige Lebensmittel. Er stellt eine hellbraune bis braune, wachsartige Masse dar, die beim Erwärmen auf 55°C zu einer klaren braunen Flüssigkeit schmilzt und enthält -Tocopherol, Ascorbylpalmitat, Citronensäure und Lecithin) (E. Merck, Darmstadt) werden in 195 g geschmolzenem Hartfett (Hartfett ist ein Gemisch von Mono-, Di- und Triglyceriden der gesättigten Fettsäuren von C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> bis C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>) suspendiert. Anschließend wird der Ester bestehend aus 5 g Ester des Retinollipoats zugemischt und die Mischung nach Homogenisierung in Hohlzellen zu 2,3 ml ausgegossen und abgekühlt. Vor dem Verschließen werden die Hohlzellen mit Stickstoff begast.

Ein Suppositorium vom Gewicht 2,1 g enthält 50 mg den Ester des Retinol verestert mit alpha-Liponsäure.

## Beispiel 3

Kapseln mit 30 mg Ester enthaltend Retinol verestert mit alpha-Liponsäure

Mit 20 g des Esters enthaltend Retinol verestert mit alpha-Liponsäure werden 795 g Miglyol®-Neutralöl (Miglyol® ist ein handelsübliches Gemisch von mittelkettigen Triglyceriden) und 100 g Sorbitsirup, 25 g Glycerol hinzugemischt und die Mischung in Kapseln der Größe 00 gegeben.

Eine Kapsel vom Gewicht 1,42 g enthält 30 mg Ester des Retinols verestert mit alpha-Liponsäure

## Beispiel 4

Lotion mit 1% Ester enthaltend Retinol verestert mit alpha-Liponsäure

Ester des Retinols mit alpha-Liponsäure	1%
Oleyl Alkohol	10%
Mineralöl	89%

## Beispiel 5

100 g Salbe enthaltend den Ester des Retinols mit alpha-Liponsäure

In einer Salben-Reibschale werden 21 g Ester des Retinols mit alpha-Liponsäure in 79 g weißer Vaseline eingearbeitet und homogen gerührt. Die so gewonnene Salbe wird in Salbenkruken aus Porzellan oder Kunststoff oder in Tuben abgefüllt.

## Beispiel 6

100 g ölige Lösung enthaltend den Ester des Retinols mit alpha-Liponsäure

15 g Ester des Retinols mit alpha-Liponsäure werden in 85 g Neutralöl eingetragen und die Mischung bis zur Homogenität gerührt. Die so gewonnene ölige Lösung wird in braune Medizinflaschen abgefüllt.

## Patentansprüche

1. Ester des Retinols (Vitamin A) der allgemeinen Formel 1 worin R1 ein Rest einer Schwefelenthaltenden Carbonsäure vom Typ der alpha-Liponsäure oder daraus abgeleiteten Säure der allgemeinen Formel 2, worin X ein Wasserstoffatom ist oder beide in eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen

## Beschreibung

Arzneimittel enthaltend als Wirkstoffkomponente den Ester von Retinol (Vitamin A) mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren vom Typ der alpha-Liponsäure nach Anspruch 1 und 2.

Beispiel: alpha-Liponsäure ist 1,2-Dithia-cyclopentan-3-valeriansäure

Die reduzierte und die oxidierte Form der alpha-Liponsäure sind ein physiologisch wichtiges intramolekulares Redoxsystem, das mit zahlreichen im Organismus entstehenden oder auch exogenen Oxidanzien reagiert (siehe auch W. Bayer und Kh. Schmidt in: Vitamine in Prävention und Therapie, Hippokrates Verlag, 1991, S. 267 ff). Sie wirkt in vielen enzymatischen Reaktionen als Coenzym, stellt einen Wachstumsfaktor für manche Bakterien und Protozoen dar und wird bei Knollenblätterpilzvergiftungen eingesetzt. Das alpha-Liponsäure-Racemat weist eine schwache antiphlogistische, antinociceptive (analgetische) sowie zytoprotektive, neuroprotektive, antiallergische und antitumor Wirkung auf (siehe auch DE 40 35 442 A1).

Die R- und S-Enantiomere der alpha-Liponsäure weisen antiphlogistische, analgetische und zytoprotektive Eigenschaften auf (siehe auch DE 40 35 442 A1).

Die neuroprotektive Wirkung der alpha-Liponsäure zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie ist beschrieben von I. Cicmir et al. und B. Reschke et al. in: "Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnis zur Thioctsäure", Borbe/Ulrich (Hrsg.), pmi-Verlag 1989, Seiten 311—316 bzw. 318—334. Die Inhibition des UVB-Erythems (Entzündung der Haut) am Menschen durch die Dihydroliponsäure ist beschrieben von J. Fuchs et al. in: "Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnis zur Thioctsäure", Borbe/Ulrich (Hrsg.), pmi-Verlag 1989, Seiten 299—303.

Die protektive Wirkung der Thioctsäure gegenüber lösungsmittelinduzierter Polyneuropathie ist beschrieben von H. Altenkirch et al. in: "Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnis zur Thioctsäure", Borbe/Ulrich (Hrsg.), pmi-Verlag 1989, Seiten 261—278.

Die protektive Wirkung der Thioctsäure in Cadmium-exponierten Hepatozyten ist beschrieben von L. Müller in: "Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnis zur Thioctsäure", Borbe/Ulrich (Hrsg.), pmi-Verlag 1989, Seiten 207—222.

Eine positive Wirkung der Thioctsäure unter Zellkulturbedingungen auf das Neuritenwachstum von Neuroblastomazellen kann für den Einsatz der Thioctsäure in der Geriatrie sprechen und ist beschrieben von W. Dimpfel et al. in: "Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnis zur Thioctsäure", Borbe/Ulrich (Hrsg.), pmi-Verlag 1989, Seiten 165—175.

Der Metabolismus der alpha-Liponsäure bei verschiedenen Hauterkrankungen wie beispielsweise Psoriasis und Dermatitis wurde beispielsweise von TAKENOUCHI et al.: The Journal of Vitaminology 8, 99—114 (1962) beschrieben. Eine Verbesserung der Glukoseutilisation am isolierten Rattendiaphragma an der Ratte durch alpha-Liponsäure wurde von HAUGAARD et al.: Biochim. Biophys. Acta, 222, 583—586 (1970) beschrieben.

Es ist bekannt, daß die enterale Resorption von alpha-Liponsäure bei Diabetikern etwa zwischen 37% bis weniger als 5% beträgt.

#### Die Wirkstoffkomponente Retinol (Vitamin A) im Ester

Die Wirkstoffkomponente Retinol im Ester wird in: W. Bayer und KH. Schmidt "Vitamine in Prävention und Therapie", Hippokrates Verlag, 1991, S. 13—27 beschrieben und besitzt eine essentielle Wirkung für das Wachstum, für die Knochenbildung, die normale Funktion der Fortpflanzungsorgane und der Augen und vor allem für die Struktur und Funktion von Schleimhautepithelien. Ein Vitamin A-Mangel führt demzufolge zu einem verzögerten Wachstum, zu Knochendeformationen, Degenerationen der reproduktiven Organe, Nachtblindheit und zu schweren Störungen von Epithelgeweben. Neben dem Auge sind besonders die Epithelien des Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts betroffen. Möglicherweise stimuliert Vitamin A auch das Immunsystem. Epidemiologische Studien legen den Schluß nahe, daß bei Personen mit hohem Konsum an Carotinoiden und Vitamin A die Tumorfrequenz (meist Lungen- und Gastrointestinalkrebs) geringer ist. Nach JAVOR et al. (Int J Tissue React (Switzerland) 1986, 8(1) p35—40) zeigte Vitamin A im Modell der durch Acetylsalicylsäure ausgelöste Magenschleimhautschädigung einen protektiven Effekt, was auf die Scavengerfunktion von Vitamin A zurückgeführt wurde.

#### Aufgabe der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung von verbesserten Arzneimitteln und/oder Kosmetika sowie Verfahren zur Herstellung derselben mit antiinflammatorischer, geriatrischer, dermatologischer, zytoprotektiver, antitumor, neuroprotektiver, detoxifizierender, antidegenerativer Wirkung, die eine verbesserte Resorption und eine synergistische Wirkung gegenüber dem Retinol bzw. einer Schwefelenthaltenden Carbonsäure nach Anspruch 1 und 2 wie beispielsweise der alpha-Liponsäure, alleine verabreicht, aufweist. Beispielsweise soll durch Verabreichung von einer Substanz d. h. dem Ester des Anspruchs 1 und 2 an Patienten, die zum Beispiel alpha-Liponsäure und Vitamin A benötigen, die Therapie durch Gabe einer einzigen galenischen Formulierung erleichtert werden.

Es wurde überraschend gefunden, daß der Ester des Retinols verestert mit einer schwefelenthaltenden Carbonsäure nach Anspruch 1 und 2 wie zum Beispiel alpha-Liponsäure im Gegensatz zu Retinol oder alpha-Liponsäure oder ihrer Derivate alleine, überraschend besser resorbierbar sowie besser d. h. synergistisch antiinflammatorisch, dermatologisch, zytoprotektiv, neuroprotektiv, detoxifizierend und antidegenerativ ist und eine

gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren üblichen Hilfsstoffen zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abfüllt.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels und/ oder Kosmetikums nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Wirkstoff eines oder mehrerer vorangegangener Ansprüche d. h. zum Beispiel das Retinol (Vitamin A) verestert mit der alpha-Liponsäure oder einer daraus abgeleiteten Säure nach Anspruch 1 und 2 bei einer Temperatur zwischen 20 bis 120°C, und/oder gegebenenfalls in Gegenwart eines oder mehrerer Emulgatoren und/oder Komplexbildnern mit mindestens einem der folgenden Stoffe homogenisiert und/oder emulgiert: Wasser, Glycerin, Paraffin, Vaseline, aliphatischer Alkoholen, aliphatische Monocarbonsäuren, Sorbitanmono-palmitat, Polyoxyethylen-polyolfettsäureester, Fettsäureglycerid, Wachs, Silikon, Polyethylenglykol, Polyethylenoxid.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels und/oder Kosmetikums (Lösung, Emulsion, Suspension) nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Wirkstoff des Anspruchs 1 und 2 d. h. zum Beispiel das Retinol (Vitamin A) mit der alpha-Liponsäure oder eines ihrer Derivate verestert und anschließend bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C sowie gegebenenfalls in Anwesenheit eines Komplexbildners und/oder eines Emulgators in Wasser, physiologisch unbedenklichen Alkoholen, Ölen oder Dimethylsulfoxid oder Mischungen hiervon auflöst, und gegebenenfalls die so erhaltene Lösung mit soviel Wasser, Alkohol, Dimethylsulfoxid oder Öl auffüllt, daß die Endlösung, Endsuspension oder Emulsion 0,5—50 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1—40 Gewichtsprozent an Wirkstoff den Ester des Anspruchs 1 und 2 enthält.

10. Verwendung von Estern nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 9 und deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln und/oder Kosmetika in der Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Pulver, Puder, Dragees, Salben, Cremes, Gele, Zäpfchen, Aerosolen, Pflaster oder in flüssiger Form wie beispielsweise Emulsionen, Lösungen, Lotionen, Shampoos, Haarspülungen.

11. Verwendung von Estern des Retinols verestert mit Schwefelenthaltenden Carbonsäuren nach Anspruch 1 und 2 sowie deren pharmazeutisch verwendbare Salze, dadurch gekennzeichnet, daß Arzneimittel und/oder Kosmetika zur Bekämpfung von Hauterkrankungen, Vitamin A-Mangelkrankungen, Nachtblindheit, Tumorerkrankungen, Intoxikationen, Entzündungserkrankungen und Begleiterkrankungen des Diabetes mellitus Typ I und II wie zum Beispiel Neuropathien hergestellt werden.

12. Verwendung der Ester des Retinols (Vitamin A) mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren nach Anspruch 1 und 2 und deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln und Kosmetika.